

糖尿病性結節性病変の亜型とその形成機序

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

内 藤 毅 郎

(平成1年4月25日受付)

糖尿病性結節性病変の形成機序を明らかにする目的で、1次性糖尿病患者348例よりえらた腎組織標本のうち、結節性病変が認められた63標本について、光顕および電顕観察を実施するとともに、免疫蛍光抗体法によりIV型およびVI型膠原線維の同定を試みた。なお、本研究では、係蹄末梢部に小葉中心性にみられる eosin 好性、periodic acid Schiff (PAS) 陽性物質よりなる類円形構造物を結節性病変と規定した。これには、病理組織学的に異なる2型が観察された。1つは periodic acid silver methenamine (PAM) 濃染性物質が不規則な網状構造を示すものであり (I型結節)、この網状構造に一致して、IV型およびVI型膠原線維が同時に証明された。これに対し、II型結節とした他の1つは、PAM 淡染性を示す類同心円層状構造を主要構成成分とするものであり、蛍光抗体法ではVI型線維の増生は明らかであったが、IV型線維の蛍光は微弱であった。観察された結節の亜型に基づき、63症例を以下の2群に分けることができた。すなわち、I型結節のみが認められた23例 (I型結節群) と、I型結節の有無を問わずII型結節が認められた40例 (II型結節群) との2群である。全例ともにII度以上のび慢性病変を伴っていたが、2群間でその程度に差異は認められなかった。細動脈硬化症については、II型結節群は全例がII度以上の病変を有しており、I型結節群に比べて高度であった ($p<0.05$)。Mesangiolysis および微小血管瘤の頻度は、II型結節群ではそれぞれ100%、80.0%、I型結節群では43.5%、0%と前者で高頻度であった ($p<0.01$)。くわえて、び慢性病変がIV度で細動脈硬化症がI度であった3例はいずれもI型結節群に属しており、逆にび慢性病変がII度で細動脈硬化症がIII度であった3例はともにII型結節群に属していた。以上より、結節性病変には、び慢性病変が進展することにより形成されるものと、mesangiolysis を介した係蹄の再構築過程で形成されるものと2型があることが判明するとともに、形成される亜型を規定する因子として細動脈硬化症の関与の大きいことが示唆された。

Key words diabetic nodular lesion, diffuse lesion, diabetic arteriosclerosis, mesangiolysis

糖尿病性結節性病変は、糖尿病性腎症の特徴的な糸球体病変とされているが、その形成機序に関しては、いまだ一定の見解がえられていない。1936年 Kimmerling¹⁾は、結節性病変をはじめて記載し、この病変が毛細血管間質結合組織、すなわちメサンギウム基質の増大により形成される可能性を指摘した。これを契機に、毛細血管腔内に血漿蛋白成分が繰り返し沈着することにより層をなし、結節が形成される可能性を含め²⁾、幾多の形成機序が提唱されてきた³⁻⁷⁾。1962年、組織検査に電顕観察が導入されるに及んで Kimmels-

tiel⁸⁾は、メサンギウムの拡大、すなわちび慢性病変が高度となって係蹄末梢部に及び、結節が形成されるに至る可能性を改めて示し、以後この見解が広く受け入れられてきた⁹⁻¹¹⁾。しかし、すでにこの時点において、この考え方では、結節性病変にみられる類同心円層状構造の成因を、明確に説明することが困難であることが指摘されていた。

一方、1978年 Bloodworth¹²⁾は、メサンギウム基質の係蹄血管壁への附着部位 (anchor point) の離断および内皮細胞の剝離により形成される係蹄末梢部の微小

Abbreviations: PAM; periodic acid silver methenamine, PAS; periodic acid Schiff

血管瘤が、結節形成に関わる重要な病変である可能性を指摘した。さらに斉藤ら¹³⁾¹⁴⁾は、メサンギウム基質の融解および離断、つまり mesangiolysis により係蹄が嚢状に拡大し、その再構築過程において、融解したメサンギウム基質が層状に凝集されることにより、層状構造をもつ結節性病変が形成される可能性を指摘した。

すなわち、糖尿病性結節性病変の形成には、び慢性病変の拡大、ならびに mesangiolysis に伴う係蹄の再構築の関与している可能性が推測されるが、これら2病変の結節形成における役割、および両者の相互関係については、いまだ明らかにされていない。

本研究では、糖尿病性腎症の病理組織像を再検討することにより、結節性病変の形成には複数の機序が関与していること、また血管病変がその規定因子として重要な意義を有していることを見出したので報告する。

対象および方法

I. 対 象

1962年1月より1987年3月までの間に、金沢大学第一内科およびその関連病院において1次性糖尿病と診断され、生検あるいは剖検により腎組織所見を確認しえた348例のうち、結節性病変の認められた63例を対象とした。内訳は、男35例、女28例、年齢は24~69歳、平均54.5歳であり、うち3例はインスリン依存性、60例はインスリン非依存性症例であった。

II. 方 法

1. 病理学的検査

55例は経皮的腎生検により、また残りの8例については剖検により腎組織標本をえた。

1) 光顕観察

腎組織は10%磷酸緩衝ホルマリン液 (pH 7.2) により固定後、4 μ m のパラフィン切片とし、hematoxylin-eosin, periodic acid Schiff (PAS), Mallory-azan および periodic acid silver methenamine (PAM) の各染色を行い、光顕観察した。

2) 電顕観察

52例については、えられた腎組織を Epon (Epok) 812 に包埋して超薄切片とし、酢酸ウラニルとクエン酸鉛による二重染色後、電子顕微鏡 H-600 (Hitachi, Tokyo) で観察した。

3) 免疫蛍光抗体法

原発性糸球体疾患合併例の除外を目的として、全例に実施した。まず、新鮮標本をラット肝に包埋し、ドライアイス・アセトンで冷却した n-ヘキサンにより

凍結後、クリオスタット (Tissue-Tek II, Miles, Naperville, USA) により 6 μ m に薄切し、fluorescein isothiocyanate (FITC) 標識抗ヒト IgG (γ 鎖)・IgA (α 鎖)・IgM (μ 鎖)・IgE (ϵ 鎖)・C3・Clq および fibrinogen イエウサギ血清 (Behringwerke, Marburg, West Germany) を用いて処理し、蛍光顕微鏡 BHB-RFL (Olympus, Tokyo) で観察した。

さらに、38例については免疫蛍光抗体間接法を実施し、IV型およびVI型膠原線維の分布を同定した。そのさい、1次抗体には、抗ヒト膠原線維IV型およびVI型単クローン抗体 (マウス IgG) を、また2次抗体には FITC 標識抗マウス IgG・ヒツジ F (ab')₂ (Cappel, West Chester, USA) を使用した。なお、上記の各単クローン抗体は、ヒト胎盤よりペプシン処理により抽出した膠原線維を用いて作製したものであり、交差反応のみられないことが確認されている¹⁵⁾。

2. 病理所見の評価

1) び慢性病変: 下記の如く分類した。

0度: 糸球体にほとんど変化が認められないもの。

I度: 糸球体の一部に PAS 陽性域の拡大が認められるもの。

II度: 糸球体全般に PAS 陽性域の拡大が認められるもの。

III度: PAS 陽性域が拡大して係蹄末梢部に達し、血管腔の狭小化を伴うもの。

IV度: 硬化および硝子化糸球体。

2) 結節性病変: 係蹄末梢部にみられる eosin 好性、PAS 陽性物質よりなる類円形構造物を結節性病変とした¹¹⁾¹²⁾。

3) mesangiolysis: メサンギウム基質が融解あるいは解離状態にあり、係蹄基本構造の崩壊を伴うものを mesangiolysis とした¹⁴⁾¹⁶⁾。ただし、メサンギウム基質が係蹄血管壁へ付着する部位にのみ離断のみられた場合は、anchor point の離断として、別に扱った¹²⁾¹⁶⁾。

4) 微小血管瘤: mesangiolysis あるいは anchor point の離断によって係蹄が嚢状に拡大したものとした¹⁴⁾¹⁶⁾。

5) 糖尿病性細動脈硬化症: 輸出入血管壁にみられる硝子様物質の沈着程度に基づき、以下の如く分類した。

0度: 沈着が認められないもの。

I度: 部分的に硝子様物質の沈着が認められるもの。

II度: 血管壁の約半周に硝子様物質の沈着が認められるもの。

III度: 血管壁のほぼ全周にわたって硝子様物質の沈

着が認められるもの。

なお各症例にみられた上記諸病変の程度の記載にさいしては、び慢性病変の場合には各糸球体の平均的病変をもって、また細動脈硬化症については標本上に認められたもっとも高度な病変をもって示した。

3. 推計学的処理

Fisher の直接確率計算法, Wilcoxon 順位カテゴリー変数に基づく順位と検定および Spearman の順位相関係数によった。

成 績

I. 結節性病変とその亜型

光顕および電顕により観察したところ、結節性病変

には単に類円形構造を示すもの (I 型) と、類円形構造に一致して類同心円層状構造を示すもの (II 型) との 2 型が認められた。

1. I 型結節

1) 光顕所見

係蹄末梢部にみられる, eosin 好性, PAS 陽性物質よりなる類円形構造物であり (図1a), PAM 染色により観察すると (図1b), 濃染する物質は不規則な網状構造を形成しており, 層状構造は認められなかった。結節の中心部・周辺部, いずれの部位にも細胞成分が散在性に見出され, 結節周囲には, これを取り囲むように毛細血管が配列していた。なお, anchor point の離断や, 微小血管瘤は認められなかった。

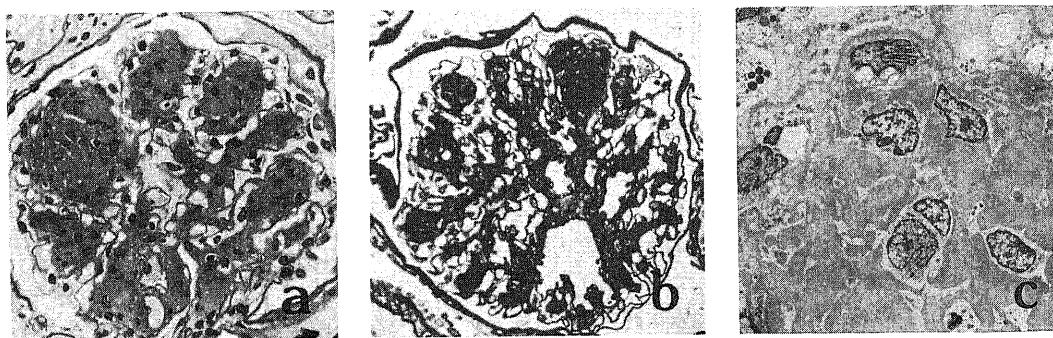


Fig. 1. Type I nodule. (a) Light micrograph of the glomerulus, showing multiple nodules with open peripheral capillaries. Each nodule contains several nuclei. PAS, $\times 400$. (b) The irregular network of PAM positive material was observed in the peripheral tufts. PAM, $\times 400$. (c) Under an electron microscope, the increase and expansion of the mesangial matrix was evident. Neither a detachment of anchor point nor a microaneurysm is seen. $\times 1,500$.

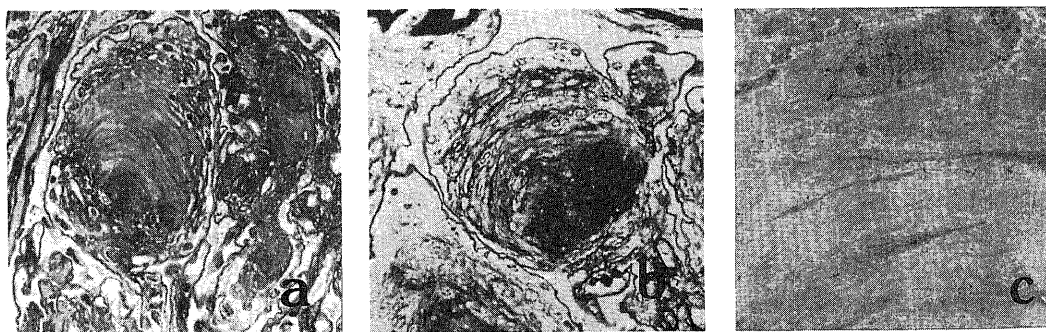


Fig. 2. Type II nodule. (a) A large nodule with a concentrically layered structure is observed inside the dilated tuft. The central part of the nodule is acellular, and the nuclei are arranged in the peripheral portion of the nodule. PAS, $\times 400$. (b) The layered structure is composed of PAM positive material, but the staining is weak in comparison with type I nodule. PAM, $\times 400$. (c) Under an electron microscope, fibrillar materials form the concentric layers, densely in the central, coarsely in the peripheral part of the nodule. $\times 2,000$.

2) 電顕所見

結節内部には、メサングウム基質が不規則に増生しており(図1c)、層状構造は認められず、その間に細胞成分が残存していた。基底膜の肥厚は認められたが、anchor pointの離断はみられず、結節周囲の係蹄毛細血管腔は内皮細胞により被われていた。

2. II型結節

1) 光顕所見

結節内部には、類同心円層状構造を呈し(図2a)、かつI型結節とは異なり構成成分はPAM淡染性であった(図2b)。細胞成分は内部にはほとんど認められず、主として周辺部に偏在しており、係蹄毛細血管もほぼ同様の分布を示した。anchor pointはしばしば離断しており、その結果として、毛細血管の多くは互いに融合していた。なお、結節の中心部にI型結節様構造の認められるものもみられた。

2) 電顕所見

結節の中心部から周辺部に向けて、細線維が同心円層状に密に配列し(図2c)、その間に見いだされる若干の細胞成分は、線維と同一方向に扁平化していた。

II. 結節性病変の亜型とび慢性病変および細動脈硬化症との関係

結節性病変の認められた63例を、観察しえた組織中にI型結節のみが認められたI型結節群23例と、I型結節の有無を問わず、II型結節が認められたII型結節群40例とに分け、この2群について、び慢性病変および細動脈硬化症の程度を比較検討した(表1)。

全例ともにII度以上のび慢性病変を伴っており、52例(82.5%)ではIII度以上の高度の病変を示したが、2群間には差異は認められなかった。一方、細動脈硬化症については、II型結節群の方がI型結節群に比べて

明らかに高度であり($p<0.05$)、かつ全例がII度以上の病変を伴っていた。

III. び慢性病変および細動脈硬化症の程度と結節性病変の亜型との関係

全体として、び慢性病変の程度と細動脈硬化症の程度とはほぼ一致する傾向にあった(図3, $r_s=0.31$, $p<0.02$)。しかし、び慢性病変がIV度と高度であるにもかかわらず細動脈硬化症がI度と軽度であり、前者の方が優位な病変であった3例は、いずれもI型結節群に属していた。これとは対照的に、び慢性病変がII度と比較的軽度でありながら、細動脈硬化症がIII度と高度であり、逆に後者の方が優位な病変であった3例

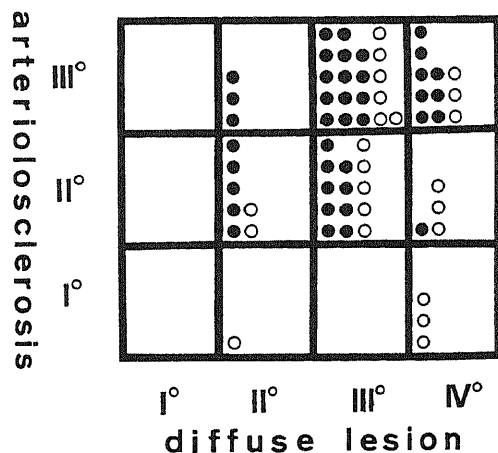


Fig. 3. Relationship between diffuse lesion and arteriolosclerosis in group I and group II patients. ○: group I patient, ●: group II patient. $r_s=0.31$, $p<0.02$ by Spearman's rank-order correlation.

Table 1. Grade of diffuse lesion and arteriolosclerosis in group I (with only type I nodules) and group II (with type II nodules) patients.

	diffuse lesion					
	0 °	I °	II °	III °	IV °	
group I (N=23)	0	0	3	11	9] NS
group II (N=40)	0	0	8	23	9	
	arteriolosclerosis					
	0 °	I °	II °	III °		
group I (N=23)	0	4	10	9] *
group II (N=40)	0	0	15	25		

*: $p<0.05$ by Wilcoxon's test for ranked categories

は、いずれもII型結節群に属していた。

IV. 結節性病変の重型と mesangiolysis との関係

Mesangiolysis は、I型結節群で23例中10例(43.5%)に認められたが、そのうちの7例は anchor point の離断のみが認められたものであった(表2)。これに対し、II型結節群では、40例全例に mesangiolysis が認められ($p<0.01$)、かつ、32例(80%)ではさらに anchor point の離断のみならず、微小血管瘤の形成を伴っていた($p<0.01$)。

V. 結節性病変における膠原線維の同定

I型結節の PAM 濃染部位に一致して、IVおよびVI型膠原線維が検出された。一方、II型結節では、PAM 淡染性の類同心円層状構造部位に一致してVI型膠原線維が検出されたが(図4a)、IV型線維については、微弱な蛍光が認められたにすぎなかった(図4b)。

考 察

今回の検討より、結節性病変には病理組織学的に異なる2型の存在することが判明した。1つはI型結節としたものであり、その病理組織学的特徴は、PAM 濃染性の不規則な網状構造物からなり、類同心円層状構造を示さないことであった。また、結節内部には細胞成分が認められた。一方、II型結節とした他の1つは、PAM 淡染性物質からなり、類同心円層状構造が認められ、同部位に細胞成分がほとんど認められないことを特徴としていた。

ところで、膠原線維のうちIII型およびIV型は PAM

濃染性を、またVI型は PAM 淡染性を示すことが知られている¹⁷⁾¹⁸⁾。今回明らかとなった2種類の結節では、PAM 染色に対する染色性に明らかな相違が見られたことにより、構成膠原線維にも相違のあることが推測された。そこでこの点を明確にする目的で、電顕ならびに免疫蛍光抗体法を実施したところ、I型結節では、PAM 濃染部位に一致してメサンギウム基質の著しい増生がみられ、くわえてIV型およびVI型膠原線維の増生が確認された。これらの膠原線維は、ともに正常ヒト糸球体の係蹄基底膜およびメサンギウム基質の構成成分であることが報告されており^{19)~23)}、くわえて糖尿病性腎症ではび慢性病変部位に一致して増生のみられることもすでに知られている¹⁹⁾。これらの事実を

Table 2. Incidence of mesangiolysis, detachment of anchor point and microaneurysm in group I and group II patients.

	group I (N=23)	group II (N=40)
mesangiolysis	10(43.5%)	40(100%)
detachment of anchor point	7(30.4%)	40(100%)
microaneurysm	0(0.0%)	32(80.0%)

*: $p<0.01$ by Fisher's exact probability test

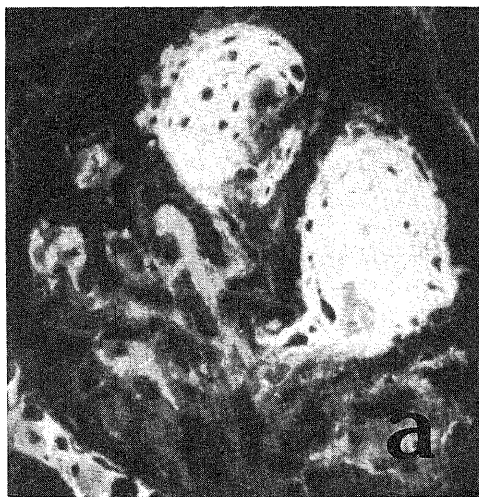


Fig. 4. Immunofluorescence findings in type II nodule. The fluorescence of type VI collagen was apparent in the layered structure (a, $\times 400$), but the fluorescence of type IV collagen was quite faint (b, $\times 400$).

合わせ考えるならば、I型結節は、Kimmelstiel ら²⁴⁾がこれまでに指摘してきたように、び慢性病変が係蹄末梢部に及び、著しく拡大することにより形成されるものと考えられた。

一方、II型結節に認められるような類同心円層状構造について、Saito ら¹⁴⁾は mesangiolysis により囊状に拡大した係蹄が再構築される過程で形成される可能性を報告している。すなわち、mesangiolysis によって係蹄が囊状に拡大し、その内部は融解したメサンギウム基質によって満たされるが、これが係蹄の周辺部に再開通した毛細血管の内圧により中心部に圧縮される過程で結節が形成される可能性を指摘した。

今回の検討でも、II型結節群では全例に mesangiolysis が認められ、I型結節群に比べて明らかにその頻度が高かったこと、くわえてII型結節群では単に anchor point が離断するにとどまらず、微小血管瘤の形成を伴った症例の頻度が高かったことにより、II型結節は mesangiolysis を介して形成される可能性が高いものと考えられた。ただし、II型結節の特徴が PAM 淡染性物質よりなる類同心円層状構造を主体としていたことより、II型結節は、単に融解したメサンギウム基質の再構築により形成されるものではないことが推測された。そこで、免疫蛍光抗体法を実施したところ、この結節の主要構成成分はVI型膠原線維であり、び慢性病変あるいはI型結節とは異なり、IV型線維がほとんど含まれていないことが判明した。つまり、2つの結節は、病理形態学的に異なるのみならず、構成膠原線維についても異なることが明らかとなった。このことは、それぞれの結節が異なった機序により形成されることを示すものと考えられる。

以上、I型結節はび慢性病変の進展により、II型結節は mesangiolysis の再構築を介して形成されるものと考えられるが、II型結節群においてはI型結節群に比べて細動脈硬化症が高度であったこと(表1)、ならびにび慢性病変は軽度であったが、細動脈硬化症が高度であった3例はいずれもII型結節群に属していたこと(図3)より、mesangiolysis を介するII型結節の形成には細動脈硬化症の進展が重要な因子であること、つまり、細動脈硬化症が、形成される結節の亜型を規定する上で重要な要因であることを示すものと考えられる。

ところで、mesangiolysis の成因について従来の報告をみると、Sheehan ら²⁴⁾は、実験動物において、腎動脈を結紮した後血流を再開することにより、糸球体係蹄に血管瘤が形成されることを報告している。また、溶血性尿毒症候群²⁵⁾、悪性高血圧²⁶⁾においても

mesangiolysis のみられることが記載されているが、これらの場合には、細動脈内に形成された血栓により糸球体血流が障害されることに起因するものと考えられている。

本研究においても、mesangiolysis と細動脈硬化症との間に密接な関連のみられることが示唆されたが、直接的には糸球体局所の虚血の関与が大きいものと推測している。すなわち、Canavese ら²⁷⁾は腎動脈内に xanthine および xanthine oxidase を投与することにより、糸球体に mesangiolysis および内皮細胞剥離のみられることを報告し、その成因に活性酸素種の関与を指摘した。この点について、われわれもすでに mesangiolysis を伴った症例では、伴わない症例に比べて、活性酸素種の存在を示唆する過酸化脂質の血中濃度が高値を示すとの成績をえている²⁸⁾。これらの事実は、II型結節の形成過程に細動脈硬化症の進展に伴う糸球体局所の虚血、さらにはそれに伴う活性酸素種の産生が関与している可能性を示すものであり、今後に残された主要な研究課題の1つであろうと思われる。

結 論

糖尿病性結節性病変を病理組織学的に再検討することにより、以下の成績をえた。

1. 糖尿病性結節性病変には、それぞれ形成機序を異にする2型の存在することが判明した。すなわち、び慢性病変が係蹄末梢部に増生することにより形成され、類同心円層状構造を示さないもの(I型結節)と、mesangiolysis により囊状に拡大した係蹄の再構築過程で形成され、類同心円層状構造を示すもの(II型結節)とである。

2. I型結節は PAM 濃染性で、IV型およびVI型膠原線維の増生により形成されるのに対し、II型結節は PAM 淡染性で、主としてVI型膠原線維の増生により形成されていた。

3. Mesangiolysis の出現は、形成される結節の亜型を決定するもっとも重要な因子と考えられた。なお、その背景因子として細動脈硬化症の重要性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導ならびに御校閲を賜りました服部信教授に深甚なる感謝の意を表します。また直接、研究の御指導と御校閲を賜りました国立金沢病院内科本田寛博士ならびに金沢大学第一内科第3研究室各位の御協力に深謝の意を表します。また、本研究の一部は、厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班(班長:東條静夫教授)の研究費によって

なされたものであることを付記し、感謝の意を表します。なお本論文の要旨は第30回日本腎臓学会総会および第18回日本腎臓学会西部部会において発表した。

文 献

- 1) Kimmelstiel, P. & Wilson, C.: Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am. J. Pathol.*, **12**, 83-97 (1936).
- 2) Anderson, G. S.: The pathogenesis of diabetic glomerulosclerosis. *J. Pathol. Bacteriol.*, **67**, 241-245 (1954).
- 3) Allen, A. C.: So-called intercapillary glomerulosclerosis - a lesion associated with diabetes mellitus. Morphogenesis and significance. *Arch. Pathol.*, **32**, 33-51 (1941).
- 4) Bell, E. T.: Renal vascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes*, **2**, 376-389 (1953).
- 5) Farquhar, M. G., Hopper, J. J. & Moon, H. D.: Diabetic glomerulosclerosis: Electron and light microscopic studies. *Am. J. Pathol.*, **35**, 721-753 (1959).
- 6) Lendrum, A. C.: The hypertensive diabetic kidney as a model of the so-called collagen diseases. *Can. Med. Ass. J.*, **88**, 442-452 (1963).
- 7) Lendrum, A. C., Fraser, D. S., Slidders, W. & Henderson, R.: Studies on the character staining of fibrin. *J. Clin. Pathol.*, **15**, 401-413 (1962).
- 8) Kimmelstiel, P., Kim, O. J. & Beres, J.: Studies on renal biopsy specimens, with the aid of the electron microscope. I. Glomeruli in diabetes. *Am. J. Clin. Pathol.*, **38**, 270-279 (1962).
- 9) Suzuki, Y., Churg, J., Grishman, E., Mautner, W. & Dachs, S.: The mesangium of the renal glomerulus. Electron microscopic studies of pathologic alterations. *Am. J. Pathol.*, **43**, 555-578 (1963).
- 10) Dachs, S., Churg, J., Mautner, W. & Grishman, E.: Diabetic nephropathy. *Am. J. Pathol.*, **44**, 155-168 (1964).
- 11) Wardle, E. N.: Diabetic nephropathy. *Nephron*, **45**, 177-181 (1987).
- 12) Bloodworth, J. M. B. Jr.: A re-evaluation of diabetic glomerulosclerosis 50 years after the discovery of insulin. *Human Pathol.*, **9**, 439-453 (1978).
- 13) 齊藤弥章, 木田 寛, 吉村光弘, 横山 仁, 越野慶隆, 朝本輝雄, 友杉直久, 安部俊男, 服部 信: 糖尿病性腎症における Mesangiolysis について. *日腎誌*, **26**, 367-375 (1984).
- 14) Saito, Y., Kida, H., Takeda, S., Yoshimura, M., Yokoyama, H., Koshino, Y. & Hattori, N.: Mesangiolysis in diabetic glomeruli: Its role in the formation of nodular lesions. *Kidney Int.*, **34**, 389-396 (1988).
- 15) 大島 章, 村垣泰光, 唄 安夫, 松本英作, 宮本 聡: 肝硬変の研究における形態学と機能学の接点. 結合組織, **18**, 37-41 (1986).
- 16) Morita, T. & Churg, J.: Mesangiolysis. *Kidney Int.*, **24**, 1-9 (1983).
- 17) 梶川欽一郎: 結合組織. 第7章「細網線維」, 第1版, 177-186, 金原出版, 東京, 1984.
- 18) 池田謙三, 木田 寛, 横山 仁, 内藤毅郎, 高沢和也, 五島 敏, 竹田慎一, 吉村光弘, 友杉直久, 安部俊男, 服部 信, 大島 章: 糖尿病性結節性病変の形成過程における膠原線維の関与について. *日腎誌*, **30**, 67-77 (1988).
- 19) Striker, L. M., Killen, P. D., Chi, E. & Striker, G. E.: The composition of glomerulosclerosis. Studies in focal sclerosis, crescentic glomerulonephritis, and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lab. Invest.*, **51**, 181-191 (1984).
- 20) Bonaldio, J. F., Sage, H., Cheng, F., Bernstein, J., & Striker, G. E.: Localization of collagen type IV and V, laminin, and heparansulfate proteoglycan to the basal laminae of kidney epithelial cells in transfilter metanephric culture. *Am. J. Pathol.*, **116**, 289-296 (1984).
- 21) Adler, S., Striker, L. J., Striker, G. E., Perkinson, D. T., J. Hibbert, B. A. & Couser, W. G.: Studies of progressive glomerular sclerosis in the rat. *Am. J. Pathol.*, **123**, 553-562 (1986).
- 22) Mark, H., Aumailley, M., Wick, J., Fleisch-arjer, R., & Timpl, R.: Immunochemistry, genuine size and tissue localization of collagen VI. *Eur. J. Biochem.*, **142**, 493-502 (1984).
- 23) Hessle, H. & Engvall, E.: Type VI collagen. Studies on its localization, structure, and biosynthetic form with monoclonal antibodies. *J. Biol. Chem.*, **259**, 3955-3961 (1983).
- 24) Sheehan, H. L. & Davis, J. C.: Renal ischemia with failed reflow. *J. Pathol. Bacteriol.*

78, 105-120 (1959).

25) Shigematsu, H., Dickman, S. H., Churg, J., Grishman, E., & Duffy, J. L.: Mesangial involvement in hemolytic-uremic syndrome. A light and electron microscopic study. *Am. J. Pathol.*, 85, 349-362 (1976).

26) Shigematsu, H., Dickman, S. H., Churg, J. & Grishman, E.: Glomerular injury in malignant nephrosclerosis. *Nephron*, 22, 399-408 (1978).

27) Canavese, C., Mazzucco, G., Monga, G.,

Vono, P., Bedino, S. & Vercellone, A.: A role of oxygen free radicals (OFR) in mesangiolysis and glomerular endothelial damage (Abstract). Abstracts of 10th international congress of nephrology., 317 (1987).

28) 内藤毅郎, 野田八嗣, 山崎隆吉, 荻 真, 池田謙三, 高沢和也, 横山 仁, 友杉直久, 服部 信, 五島 敏, 木田 寛: 糖尿病性腎症と過酸化脂質(抄録). 第31回日本腎臓学会総会抄録集, 334 (1988).

Subtypes of Diabetic Nodular Lesions and Their Pathogenesis Takero Naito, Department of Internal Medicine(I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med. Soc., 98, 614—621 (1989)

Key words diabetic nodular lesion, diffuse lesion, diabetic arteriolosclerosis, mesangiolysis

Abstract

In order to elucidate the pathogenesis of diabetic nodular lesions (NL), 63 kidney specimens with NL out of 348 specimens obtained from patients with primary diabetes mellitus were precisely observed under light and electron microscopes, and immunofluorescence studies for type IV and VI collagens were also undertaken. Two kinds of NL, being defined in this study as an eosinophilic and PAS-positive round structure in the central part of a lobule, were observed. One was composed of an irregular coarse reticular structure of strongly PAM-positive material (type I NL), where fluorescence of type IV and type VI collagens was detected. The other was composed of a concentrically layered structure, which was weakly PAM-positive and acellular (type II NL), and faint fluorescence of type IV collagen in spite of apparent fluorescence of type VI collagen was detected. Based on the above observations, the 63 patients were divided into two groups; 23 with only type I NL (group I), and 40 with type II NL (group II). All patients had diffuse lesions (DL) of grade II or more severe, and the severity of DL was not different between the two groups. As for arteriolosclerosis (AS), all patients had grade II or III in group II, which was more severe than that in group I ($p < 0.05$). The incidence of mesangiolyses (ML) and microaneurysms were 100% and 80.0% in group II, in comparison with 43.5% and 0% in group I, respectively ($p < 0.01$). All of the three patients with grade IV DL and grade I AS belonged to group I. On the other hand, three patients with grade II DL and grade III AS were group II patients. These data suggested the following: There were two distinct subtypes in NL. One was formed by the progression of DL, while the other had a concentrically layered structure which was probably formed via ML. The most important factor determining the subtype of NL might be the progression of AS, which possibly caused a local ischemia in the glomerulus and a consequent ML.